

Aplicação da Ecocardiografia na Detecção Precoce de Cardiotoxicidade por Quimioterapia

Application of Echocardiography in the Early Detection of Cardiotoxicity by Chemotherapy

Rafael Carlos Castilla Fassio¹ e José Maria Del Castillo²

Hospital Alcívar,¹ Guayaquil - Ecuador; Escola de Ecografia de Pernambuco – ECOPE,² Recife, PE – Brasil

Resumo

A cardiotoxicidade produzida por agentes quimioterápicos, especialmente para tratar câncer de mama, apresenta significativa incidência, muitas vezes necessitando tratamento específico e/ou obrigando a redução ou suspensão do tratamento quimioterápico. A cardiotoxicidade se caracteriza por provocar dano celular, reversível ou não, que conduz à insuficiência cardíaca. Os principais indicadores dessas alterações podem ser detectados pela ecocardiografia convencional, por meio da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e pelas técnicas que avaliam a deformação miocárdica, como o *strain* longitudinal global, hoje considerados marcadores essenciais para essa análise. Analisa-se a cardiotoxicidade produzida por antraciclina, anticorpos monoclonais e sua associação, mostrando esta última alarmante incidência, especialmente em pacientes idosas.

Descrição da cardiotoxicidade

Ao longo das três últimas décadas, a incidência de novos casos de câncer tem mostrado tendência a diminuir, com incremento, ademais, na sobrevivência dos pacientes. Não são uma exceção a isso as malignidades da mama, consideradas a maior causa de morte em mulheres, incluídas as pacientes de origem hispana residentes nos Estados Unidos, com queda da taxa de mortalidade na década de 2003 a 2012, à razão de 1,3% por ano.¹ Isso tem sido possível graças à difusão da técnica de autoexame, aplicação das diferentes formas de diagnóstico por imagens, o apoio dos meios de comunicação² e a implementação de tratamentos efetivos.

Desafortunadamente, as diferentes formas de quimioterapia, com ou sem radioterapia concomitante, podem ser causa de efeitos indesejáveis, situação que ao afetar o aparato cardiovascular se conhece como cardiotoxicidade (CT).³ O desenvolvimento de insuficiência cardíaca é uma forma estabelecida de CT, e os agentes que podem causá-la se utilizam com muita frequência no tratamento das neoplasias

de mama. Embora o consenso ASE/EACI tenha sugerido definir esse acometimento como disfunção cardíaca relacionada à terapêutica anticancerosa (CTRCD),⁴ na presente revisão conservaremos o termo CT.

As antraciclina

As antraciclina, utilizadas desde a década de 1960, têm um conhecido potencial de acometimento miocárdico. Utilizou-se naquele tempo para monitoramento de CT a biópsia endomiocárdica (BE), com base no conhecimento de mudanças ultraestruturais (complexos de Topoisomerase-11Beta, que levam a alterações na transcrição do ADN, e como consequência alterações mitocondriais, com formação de Radicais Livres de Oxigênio “ROS”)⁵ e histopatológicos (perda de miofibrilas e degeneração vacuolar, com inicial preservação da arquitetura mitocondrial, e logo sua degeneração junto com a morte do miócito), estabelecendo-se uma escala de acometimento desde 0 (normal) a 3 (dano celular difuso).⁶

Anos depois, o caráter invasivo da BE levou à busca de procedimentos menos cruentos para a detecção precoce de CT, sempre com base na comparação com a BE como “gold standard”, empregando-se a determinação seriada da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) nesses pacientes, primeiro utilizando radioisótopos e, posteriormente, ecocardiografia. Isso permitiu dois achados fundamentais para o posterior desenvolvimento de melhores estratégias de proteção cardíaca: o primeiro foi que quanto maior a dose de antraciclina utilizada, maior a possibilidade de surgimento e gravidade da insuficiência cardíaca, e o segundo foi que as mudanças estruturais sempre precedem o surgimento de sintomatologia e diminuição da FEVE.⁷

Os oncogenes e os anticorpos monoclonais

A posterior descoberta dos oncogenes (genes normais que, ao sofrer mutações devido à herança ou a exposição a substâncias do meio ambiente, podem produzir câncer)⁸ e especificamente do receptor transmembrana HER2 (família dos receptores do Fator de Crescimento Epidérmico Humano que, ao ser sobreexpressado pela amplificação do gen ERBB2, terá a potencialidade de estimular processos celulares oncogênicos, pelo que os tumores HER2 positivos têm uma evolução clínica especialmente agressiva),⁹ motivou o desenvolvimento de uma nova linha de terapia específica com base em anticorpos monoclonais como o Trastuzumabe, com resultados muito favoráveis, embora também com o potencial desenvolvimento de insuficiência cardíaca, mas nesse caso com ausência de mudanças ultraestruturais definidas até o

Palavras-chave

Ecocardiografia; Neoplasias/quimioterapia; Cardiotoxicidade; Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Rafael Carlos Castilla Fassio •
Centro Médico Alcívar número 4, Coronel 2207, Guayaquil, Ecuador.
E-mail: castillarafael4@gmail.com
Artigo recebido em 11/10/2016; revisado em 30/10/2016;
aceito em 30/11/2016.

DOI: 10.5935/2318-8219.20170004

momento, ausência de relação dose/toxicidade e com maior potencial de reversibilidade.¹⁰

Isso levou a estabelecer dois grandes tipos de disfunção miocárdica causada por quimioterápicos: a Tipo I, característica das antraciclinas (Doxorubicina); e a Tipo II, relacionada aos anticorpos monoclonais, como o Trastuzumabe.⁴

Os estudos sobre cardiotoxicidade

O controle de longo prazo das pacientes com câncer de mama tem podido determinar a alarmante incidência de CT, superior ao estimado em estudos clínicos controlados. Em uma coorte retrospectiva de 12.500 pacientes, encontrou-se desenvolvimento de insuficiência cardíaca clínica em cinco anos em 4,3% (3,5% a 5,0%) de pacientes em terapia com antraciclinas; 12,1% (5,3% a 18,3%) com Trastuzumabe; e 20,1% (14,0% a 25,6%) na combinação de ambos.¹¹

Ao analisar-se, em outra publicação, uma população de 45.500 pacientes, exclusivamente de maior idade (76 anos +/- 6 anos), o controle de três anos revelou 41,9% de incidência de insuficiência cardíaca com o uso da combinação dos dois agentes, estabelecendo-se que a CT é muito mais frequente em pacientes idosas.¹²

A fração de ejeção do VE

Durante muitos anos, o cálculo da fração de ejeção com ecocardiografia bidimensional, método biplanar de Simpson (Figura 1), foi a principal ferramenta para o controle das pacientes submetidas a quimioterapia com os agentes mencionados.

O consenso liderado por Juan Carlos Plana,⁴ depois de revisar as principais bases de dados a respeito, adotou o limite inferior normal de 53%, considerando-se como CT a diminuição da FEVE em mais de 10% por baixo do valor inferior normal mencionado. Essa situação deverá ser confirmada em duas a três semanas, em forma ideal pelo mesmo operador e no mesmo equipamento. A CT seria REVERSÍVEL, se o controle mostra recuperação a menos de 5% do valor basal; PARCIALMENTE REVERSÍVEL se a recuperação é de mais do 10% de seu registro mais baixo, mas permanecendo mais de 5% baixo o valor basal; e IRREVERSÍVEL se a recuperação é menor de 10% do seu registro mais baixo, e permanecendo mais de 5% baixo o valor basal. Denomina-se INDETERMINADA quando o paciente não está disponível para sua reavaliação.⁴

A implementação da técnica tridimensional (ETT3D) para obter a FEVE demonstrou sua melhor reprodutibilidade no controle sequencial, comparável com a obtida com ressonância magnética cardíaca (RMN), superando a ecocardiografia bidimensional com ou sem contraste (Figura 2).¹³

Nesse contexto, existem publicações recentes que sugerem mudanças precoces na função auricular esquerda em pacientes que desenvolvem CT, demonstráveis com ETT3D.¹⁴

A deformidade miocárdica

Os trabalhos de Torrent-Guasp permitiram evidenciar o miocárdio ventricular como uma banda helicoidal única enrolada em si mesma e ancorada nos anéis aórtico e pulmonar, permitindo uma contração extraordinariamente eficiente, com disposição de fibras no endocárdio quase

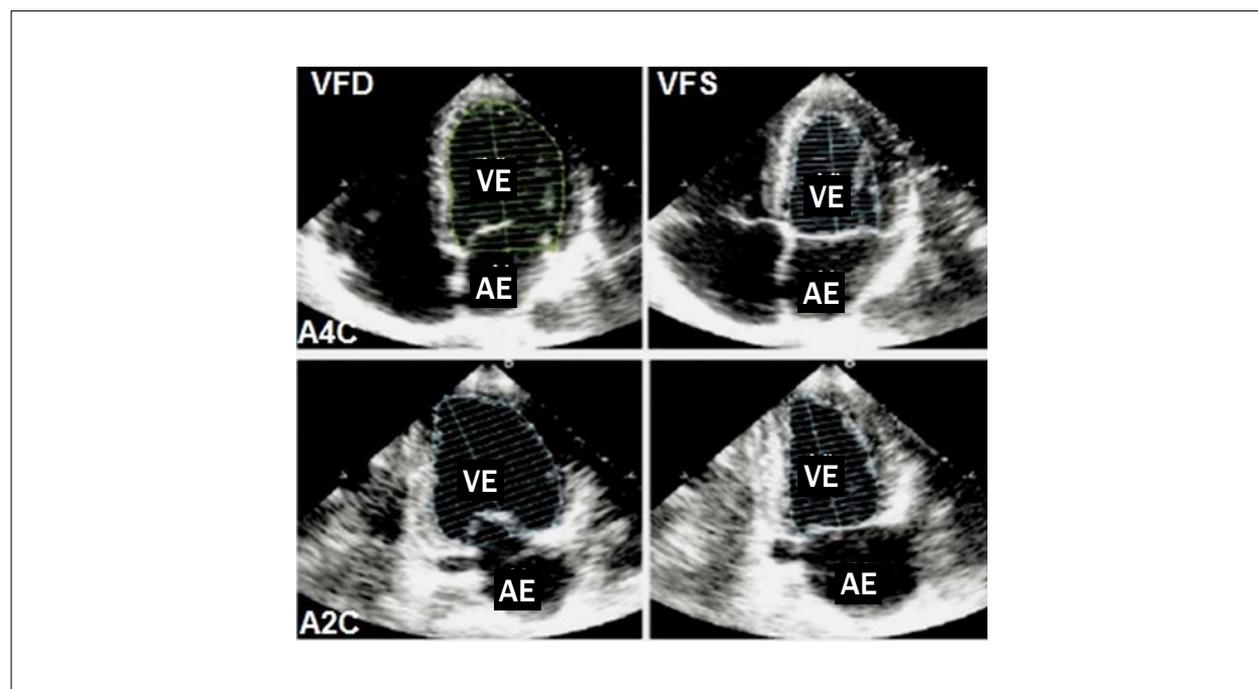


Figura 1 – Cálculo de FEVE pelo método de Simpson. VFD: Volume diastólico final; VFS: volume sistólico final; A4C: apical de quatro câmaras; A2C: apical de 2 câmaras; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo.

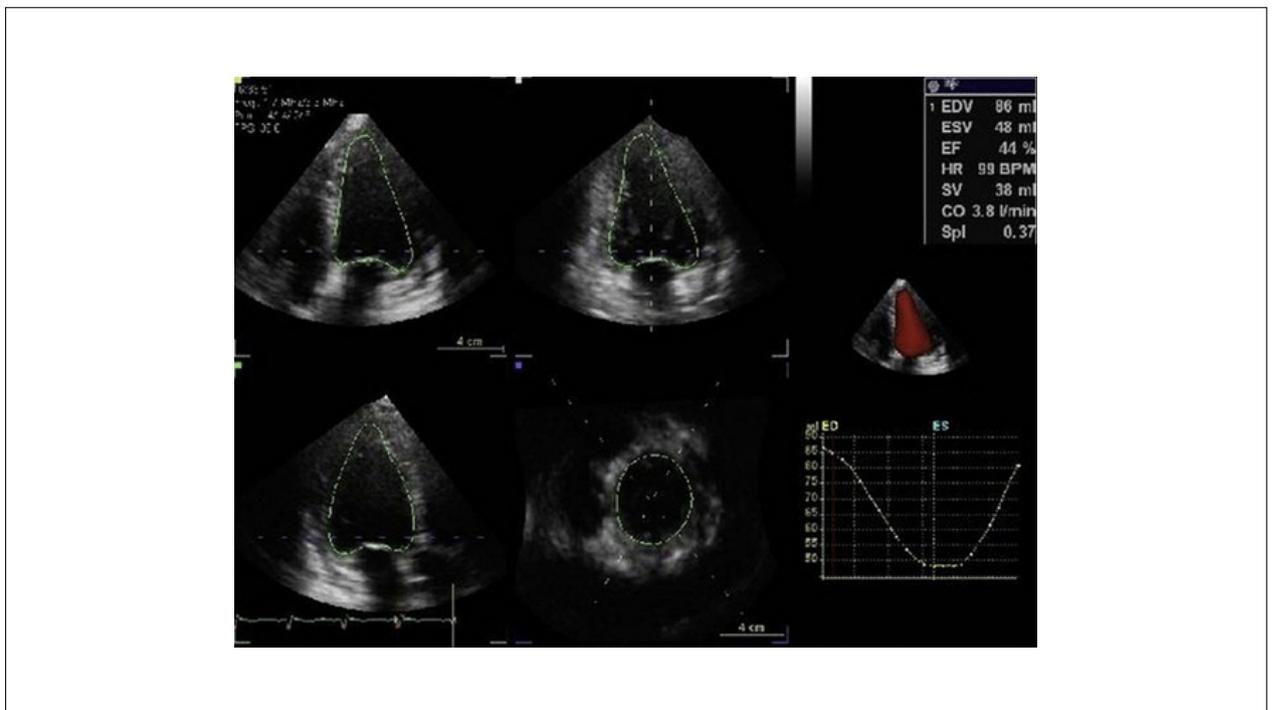


Figura 2 – Cálculo de FEVE com ETT3D.

paralelas à parede, perpendiculares à dita parede no epicárdico, e variável orientação na espessura do miocárdio intermedio.¹⁵ Ao complementar-se esse modelo anatômico com as propriedades inerentes ao miocárdio, especialmente sua INCOMPRESSIBILIDADE (o tecido cardíaco muda de forma mas não de volume), motivou a pesquisa e desenvolvimento do *strain* (deformidade), como uma nova técnica ecocardiográfica, cuja descrição detalhada foge dos fins desta revisão. É suficiente dizer que desde a sua implementação como ajuda diagnóstica em variadas doenças cardíacas se têm feito importantes progressos, no começo com Doppler tecidual, e faz poucos anos com Speckle Tracking, o qual tem demonstrado reprodutibilidade interobservador menor de 4% e intraobservador, menor de 6%,¹⁶ estabelecendo-se valores de normalidade que variam segundo a marca do equipamento que se utiliza, o qual não deve ser trocado no controle de determinado paciente.¹⁷

No campo da CT, tem-se podido demonstrar mudanças precoces nos valores de deformidade global do ventrículo esquerdo em pacientes submetidas a QT tanto com antraciclina como com trastuzumab, os quais precedem os obtidos por ecocardiografia convencional bidimensional e ETT3D.¹⁸ Diversas publicações têm estabelecido a fortaleza do Strain Global Longitudinal (SGL) com maior valor preditivo de CT, só ou combinado com biomarcadores, estabelecendo-se um ponto de corte para SGL de -19,7% (CI 95% 20,4% a 18,9%), com maior sensibilidade para uma redução do SGL (AUC) 0,84; $p < 0,001$ com redução de 11% (95% CI 8,3% -14,6%) com respeito aos valores basais estabelecidos antes da QT (Figura 3).¹⁹⁻²¹

O Consenso ASE/EACVI⁴ e recentemente o Documento de Posição da Sociedade Europeia de Cardiologia²² concordam que a queda de mais de 15% do valor basal no SGL, sem presença de FEVE alterada, é sugestiva de disfunção ventricular subclínica, requerendo a referência imediata do paciente ao serviço de cardiologia. Quando a diminuição é menor de 8%, não se considera que exista disfunção e pode continuar-se o controle (Figura 4), os exames devem ser seriados e no mesmo equipamento.

A utilidade do estudo de deformidade nesses pacientes tem sido demonstrada também em longo prazo, no controle de sobreviventes a malignidades na infância que receberam QT com antraciclina com ou sem radioterapia até 48 anos depois do tratamento, encontrando-se só 5,8% pacientes com FEVE (calculada por ETT3D) menor a 50%, embora 28% de pacientes com FEVE superior a 50% tenham mostrado SGL sugestivo de disfunção subclínica do ventrículo esquerdo. Essa maior prevalência de GLS alterado esteve relacionada ao tipo de tratamento administrado (combinação de antraciclina com ou sem trastuzumab ou radioterapia), e pôde identificar um grupo de pacientes com alto risco de má evolução, que potencialmente se beneficiariam com tratamento.²³

Conclusão

Devido ao diagnóstico precoce propiciado pelos métodos de imagem, a divulgação das técnicas de autoexame e à utilização de tratamentos mais eficientes, a mortalidade por câncer em geral, de mama em particular, vem diminuindo progressivamente.

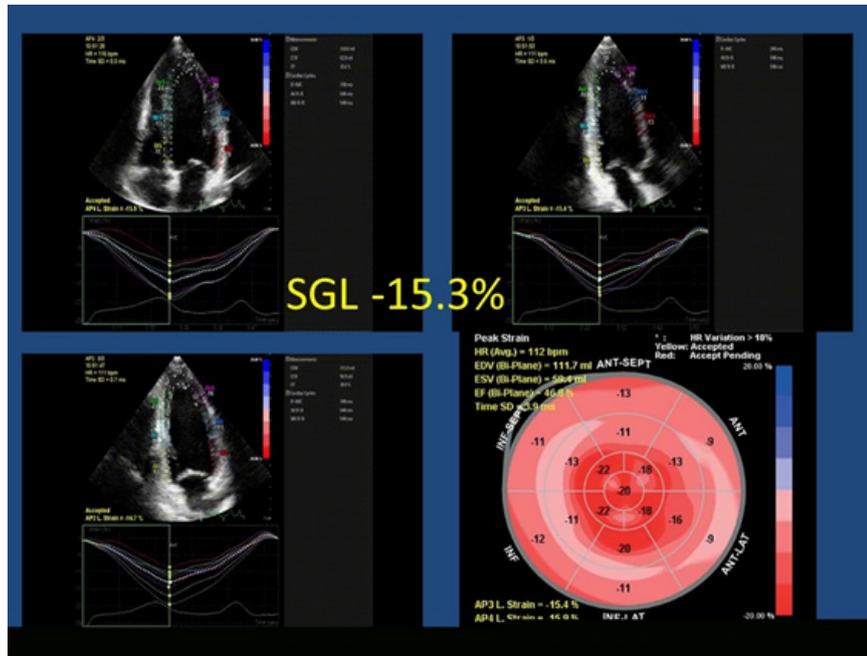


Figura 3 – SGL reduzido em paciente de 48 anos, com FEVE de 55%, 18 meses depois de culminar tratamento com antraciclina.

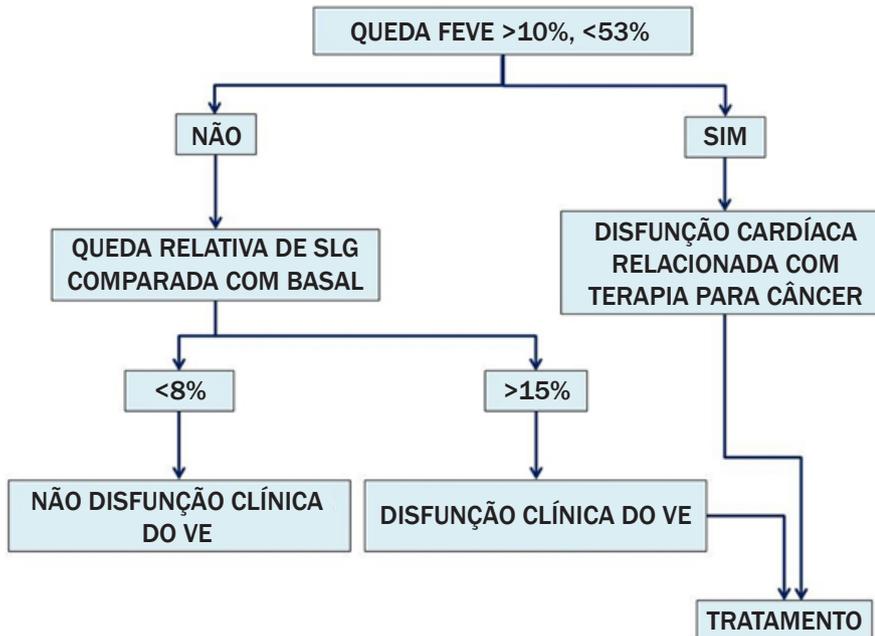


Figura 4 – Detecção de disfunção subclínica do ventrículo esquerdo durante e depois de quimioterapia, partindo de um exame basal antes de começar o tratamento.

A ecocardiografia, por sua acessibilidade, baixo custo e reprodutibilidade, cumpre um importante papel na detecção da CT produzida por agentes quimioterápicos. Quando se utiliza o *strain* longitudinal global, que mede deformidade miocárdica, pode-se detectar a disfunção subclínica do VE, dado de grande importância para iniciar o tratamento precoce do dano miocárdico e reduzir ou suspender o tratamento com quimioterápicos. Por esse motivo, esse método é recomendado nas atuais diretrizes.

As antraciclina, amplamente utilizadas para o tratamento das neoplasias mamárias, podem produzir, em um número significativo de pacientes, lesões miocárdicas permanentes, caracterizadas por necrose dos miócitos. Os anticorpos monoclonais, por sua vez, produzem alterações miocárdicas menos graves, em grande parte reversíveis. Importante é destacar que a associação de antraciclina e anticorpos monoclonais pode provocar CT com uma incidência maior de 40%, especialmente em pacientes idosas.

A mortalidade por câncer seguramente continuará diminuindo e os efeitos deletérios dos quimioterápicos, entre os quais é muito importante a cardiotoxicidade, também

serão gradualmente reduzidos pelos progressos na pesquisa e elaboração de novos fármacos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Castilla RC; Obtenção de dados: Castilla RC; Análise e interpretação dos dados: Castilla RC; Redação do manuscrito: Castilla RC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Castilla RC, Del Castillo JM.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2013 Incidence and mortality web-based report. Atlanta (US): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2016. [Accessed in 2016 June 10]. Available from: www.cdc.gov/uses
2. Unitt C, Montazeri K, Tolaney S, Moslehi J. Breast cancer chemotherapy and your heart. *Circulation*. 2014 June 23;129:e680-e682.
3. Plana JC. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(5):409-15.
4. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27(9):911-39.
5. Zhang S, Liu S, Bawa KT, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012; 18(11):1639-42.
6. Chlebowski RT. Adriamycin cardiotoxicity: a review. *West J Med*. 1979; 131(5):364-8.
7. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, Valdivieso M, Legha SS, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol*. 1984; 2(2):112-7.
8. Diccionario del Cáncer. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. [Accessed in 2016 June 10]. Available from: www.cancer.gov/espanol.
9. Slamon DL, Clark GM, Wong SC, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of her-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235(4785):177-82.
10. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol*. 2007; 25(23):3525-33.
11. Aiello EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo A, Freedman AN, Delate T, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after Anthracycline and Trastuzumab treatment. A retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(17):1293-305.
12. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant Trastuzumab therapy for breast cancer. *Am Coll Cardiol*. 2012; 60(24):2504-12.
13. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(1):77-84.
14. Shi J, Guo Y, Cheng L, Song F, Shu X. Early change in left atrial function in patients treated with anthracyclines assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *Sci Rep*. 2016 May 5;6:25512.
15. Torrent Guasp F. Macroscopic structure of the ventricular myocardium. *Rev Esp Cardiol*. 1980; 33(3):265-87.
16. Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Osypuk E, Lehman BT, Stanchev P, et al. Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26(11):1258-66.
17. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al. Normal Range of Left Ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) Study. *Circ J*. 2012; 76(11):2623-32.
18. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011; 107:1375-80.
19. Sawaya H, Sebag IA, Plana JA, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(5):596-603.
20. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy – A systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt A): 2751-68.
21. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of Trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26(5):493-8.
22. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.
23. Armstrong GT, Joshi VM, Ness K, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(23):2511-22.